

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus *Sprague Dawley* model diabetes melitus tipe 2 setelah pemberian darapladib.

#### **6.1 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Normal**

Berikut ini akan disajikan pembahasan yang terdiri dari ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus kelompok normal dengan serial waktu selama 8 minggu dan 16 minggu.

##### **6.1.1 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Normal 8 Minggu**

Pada *atherosclerosis* terjadi angiogenesis vasa vasorum yang merupakan kompensasi dari terjadinya hipoksia. Angiogenesis merupakan proses perkembangan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Angiogenesis memainkan peran penting dalam pertumbuhan normal jaringan, penyembuhan luka, regenerasi jaringan, bahkan berperan selama siklus reproduksi wanita seperti menstruasi dan perkembangan plasenta. Pada kondisi tersebut, angiogenesis sangat diatur oleh faktor angiogenik, salah satunya yaitu *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Sardjono & Sandra, 2009).

Terjadinya angiogenesis vaskular dapat diketahui dari peningkatan kadar VEGF jaringan aorta. VEGF merupakan faktor angiogenik utama yang berperan penting dalam keadaan angiogenesis normal maupun patologis. VEGF juga merupakan *growth factor* yang

penting untuk diferensiasi sel endotel dan angiogenesis selama *embryogenesis*. VEGF yang merupakan faktor pertumbuhan spesifik endotel memicu terjadinya proliferasi, diferensiasi dan kelangsungan hidup sel endotel, memediasi vasodilatasi pada endotel, menginduksi mikrovaskuler dan berpartisipasi dalam remodeling matriks interstisial.

Berdasarkan hasil perhitungan ekspresi VEGF yang disajikan dalam tabel 5.2, ekspresi rata-rata VEGF menunjukkan nilai  $809.395 \pm 210.36$  pada kelompok serial 8 minggu. Menurut penelitian Schrijvers, *et al.*, pada tahun 2004, pada keadaan fisiologis, bagaimana fungsi dari VEGF ini belum diketahui secara pasti, namun inaktivasi VEGF dapat mengakibatkan kerusakan vaskularisasi yang menyebabkan jumlah sel darah merah pada suatu organ berkurang sehingga pertumbuhan, perkembangan, serta fungsi organ dapat terhambat. Dalam keadaan fisiologis, VEGF terdeteksi lebih banyak pada pembuluh darah ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa terdeteksinya ekspresi VEGF dalam keadaan normal 8 minggu ini masih termasuk normal karena VEGF memang dibutuhkan dalam perkembangan fungsi suatu organ dan tidak menimbulkan gangguan fungsi organ.

#### **6.1.2 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Normal 16 Minggu**

Berdasarkan hasil perhitungan ekspresi VEGF pada tabel 5.2, diketahui bahwa ekspresi VEGF menunjukkan rata-rata sebesar  $1053.26 \pm 61.45$  pada kelompok tikus normal selama 16 minggu. Menurut penelitian Schrijvers, *et al.*, pada tahun 2004, VEGF memang terdeteksi dalam keadaan fisiologis. Pada organ ginjal, ekspresi VEGF sangat

terlihat pada sel endotel glomerulus. VEGF juga terlibat dalam perkembangan dan fungsi sel endotel kapiler maupun aorta seperti diketahui dari beberapa penelitian mengenai peranan VEGF. Dalam mempromosikan permeabilitas mikrovaskuler, VEGF berperan dalam mengatur permeabilitas pembuluh darah pada beberapa organ. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi VEGF pada kelompok tikus normal 16 minggu masih termasuk dalam batas normal karena masih berperan dalam menjalankan fungsi suatu organ.

Berdasarkan grafik 5.2 terdapat perbedaan ekspresi VEGF pada kelompok normal 8 minggu dan 16. Hal ini dapat kita simpulkan bahwa usia memiliki pengaruh terhadap perubahan ekspresi VEGF. Pada data yang disajikan dalam tabel 5.2, kelompok yang diberikan pakan standar selama 16 minggu memiliki ekspresi VEGF yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok yang diberikan pakan standar selama 8 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa usia yang semakin tua berbanding lurus dengan peningkatan ekspresi VEGF pada keadaan fisiologis. Sesuai dengan penelitian W.H. Zhu, *et al* pada tahun 2003, bahwa semakin bertambahnya usia maka ekspresi VEGF semakin meningkat. Hal ini berhubungan dengan keadaan suatu organ yang juga mengalami perubahan seiring dengan bertambahnya usia.

## **6.2 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Diabetes Melitus Tipe 2**

Berikut ini akan disajikan pembahasan yang terdiri dari ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus kelompok diabetes melitus dengan serial waktu selama 8 minggu dan 16 minggu.

### **6.2.1 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Diabetes Melitus Tipe 2 Selama 8 Minggu**

Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 merupakan salah satu faktor resiko penyebab terjadinya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler lainnya. Pada pasien DM memiliki resiko terjadinya peningkatan respon inflamasi, penurunan fibrinolisis, glikosilasi protein yang mempengaruhi integritas dinding pembuluh darah, dan thrombosis yang berakhir pada kemungkinan untuk terjadinya peningkatan terbentuknya lesi aterosklerosis (Shahab, 2009). Pemberian *High Fat Diet* (HFD) akan menimbulkan keadaan dislipidemia, yang kemudian menjadi hiperglikemi setelah diberikan STZ dosis rendah. Hiperglikemia memainkan peran pasti dalam manifestasi klinis diabetes melitus. Pada penelitian ini, dilakukan pengamatan pada aorta tikus yang diharapkan dapat menginterpretasikan kondisi fisiologi dan patologis yang ditemukan, serta dapat mempresentasikan semua proses terjadinya angiogenesis. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kimura, *et al.*, pada tahun 2000 bahwa aorta merupakan pembuluh darah yang paling baik menggambarkan keadaan angiogenesis fisiologis maupun patologis.

HFD yang diberikan pada tikus mampu meningkatkan kadar gula darah yang menginduksi terjadinya diabetes melitus tipe 2 (SH Bintari & K Nugraheni, 2012). Sudah banyak studi (jurnal) yang menyatakan bahwa pemberian HFD pada tikus merupakan cara yang lebih baik dalam menginduksi terjadinya suatu keadaan diabetes melitus tipe 2. Hal ini sesuai dengan penelitian Mawarti H, *et al* pada tahun 2012. Penelitian tersebut membuktikan bahwa pemberian HFD selama 8 minggu kepada

tikus dapat menginduksi resistensi insulin dan juga memicu terjadinya suatu kondisi metabolik berupa obesitas pada tikus. Sedangkan pada penelitian Srinivasan, K., *et al* pada tahun 2005 menunjukkan bahwa kombinasi HFD dan STZ dosis rendah mampu secara efektif digunakan untuk membuat model tikus diabetes melitus tipe 2 yang umum pada manusia. Streptozotocin (STZ) yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan dosis 30 mg/kg/BB dan diberikan pakan HFD sebanyak 26 gram/ekor/hari dengan komposisi 40% lemak, 35% karbohidrat, dan 25% protein.

Berdasarkan tabel 5.2, rata-rata ekspresi VEGF pada tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 selama 8 minggu menunjukkan angka sebesar  $1123.90 \pm 184.39$ . Hasil ini meningkat tajam dibandingkan dengan kelompok *control negative* (normal 8 minggu) yang memiliki rata-rata sebesar  $809.395 \pm 210.36$ . Tingginya ekspresi VEGF pada tikus di kelompok ini diakibatkan karena pemberian pakan HFD dan juga kondisi diabetes melitus tipe 2 yang terjadi. Dapat dilihat pada grafik 5.1, rata-rata intake pakan HFD pada tikus kelompok ini berada antara 21,8-22,9 gram pada bulan pertama dan kedua perlakuan. Asupan pakan kelompok ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan asupan pakan kelompok normal. Jumlah asupan tersebut turut mempengaruhi pada peningkatan berat badan tikus pada kelompok ini. Bila dilihat pada grafik 5.2 maka akan kita ketahui bahwa berat badan pada tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 yang dibedah pada usia 8 minggu mengalami peningkatan yang sangat signifikan sebesar 124,8 gram dibandingkan dengan berat badan awalnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Hohenstein, *et al.* pada tahun 2006 membuktikan bahwa terjadi gangguan regulasi VEGF pada keadaan diabetes melitus. Pada keadaan diabetes melitus yang sifatnya masih ringan dan waktunya singkat, ekspresi VEGF meningkat secara tajam, namun ekspresinya berkurang saat diabetes melitus sudah berada pada tahapan kronik. Hal ini sesuai dengan hasil yang didapatkan pada kelompok diabetes melitus 8 minggu yang terjadi peningkatan dibandingkan dengan kelompok *control negative*. VEGF berperan dalam gangguan proliferasi pembuluh darah dan berkontribusi dalam perkembangan *plaque* melalui perubahan darah arteri, oksigen, dan nutrisi ke *plaque*, perubahan drainase vena, dan mempengaruhi stabilitas pada *plaque*.

#### **6.2.2 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Diabetes Melitus Tipe 2 Selama 16 Minggu**

Pemberian pakan tinggi lemak (HFD) dapat menyebabkan kenaikan kadar Ox-LDL plasma. Pada tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 selama 16 minggu ini diberi HFD. Pemberian HFD ini dilakukan untuk menginduksi terjadinya suatu kondisi dislipidemia yang juga merupakan salah satu faktor risiko diabetes melitus tipe 2 dan aterosklerosis (Kannel, 2009). Berdasarkan data yang disajikan dalam tabel 5.2, rata-rata ekspresi VEGF dari tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 selama 16 minggu menunjukkan angka sebesar  $1057.11 \pm 345.94$ . Terjadi peningkatan jika dibandingkan dengan kelompok *control negative* (normal 16 minggu) yang memiliki rata-rata sebesar  $1053.26 \pm 61.45$ . Namun jika dibandingkan dengan tikus kelompok diabetes melitus selama

8 minggu, hasil ekspresi VEGF mengalami penurunan. Pada tikus kelompok diabetes melitus 8 minggu, rata-rata ekspresi VEGF sebesar  $1123.90 \pm 184.39$ .

Sesuai dengan hasil penelitian dari W.H. Zhu., *et al*, pada tahun 2003, perubahan ekspresi VEGF pada awal waktu menunjukkan peningkatan, namun dapat turun pada beberapa minggu setelahnya karena proses angiogenesis sudah tidak terlalu meningkat. Pada awal waktu, aorta tikus akan memproduksi mikrovessel lebih banyak, sehingga ekspresi VEGF pada awal waktu mengalami peningkatan lebih besar. Selain itu, menurut hasil penelitian dari Kobayasi pada tahun 2002 yang mengamati ekspresi VEGF pada aorta tikus model diabetes melitus, menyimpulkan bahwa pada awal waktu akan terjadi ekspresi berlebihan dari VEGF untuk memicu terjadi angiogenesis yang banyak sehingga kebutuhan oksigen tercukupi, dan setelahnya ekspresi VEGF akan mulai menurun. Walaupun terjadi penurunan jika dibandingkan kelompok diabetes melitus 8 minggu, namun pemberian pakan HFD tetap mempengaruhi kenaikan ekspresi VEGF bila dibandingkan dengan kelompok *control negatif* (normal 16 minggu). Angiogenesis pada keadaan diabetes melitus didorong oleh VEGF yang bertindak secara eksklusif dengan merangsang endotelium secara langsung. VEGF telah terbukti merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel.

### **6.3 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Diabetes Melitus Tipe 2 yang diberi Darapladib**

Berikut ini akan disajikan pembahasan yang terdiri dari ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 yang diberi darapladib dengan serial waktu selama 8 minggu dan 16 minggu.

#### **6.3.1 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Diabetes Melitus Tipe 2 yang diberi Darapladib selama 8 Minggu**

Aterosklerosis diawali dengan pengendapan substansi lemak, kolesterol, *cellular waste product*, fibrin, dan kalsium pada permukaan dalam arteri. *Plaque* merupakan hasil pengendapan dari bahan-bahan tersebut (Huittinen, 2003). Salah satu lipid biomarker lipoprotein terkait fosfolipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) memiliki peranan cukup besar dalam terjadinya atherosclerosis (Karakas & Koenig, 2010). Data eksperimental menunjukkan bahwa Lp-PLA<sub>2</sub> memiliki efek proinflamasi yang mempengaruhi dinding pembuluh darah. Uji klinis menggunakan *intravaskular ultrasound* menunjukkan terjadinya peningkatan kadar dan aktivitas dari Lp-PLA<sub>2</sub> terkait dengan perkembangan aterosklerosis. Tingkat kadar dan aktivitas Lp-PLA<sub>2</sub> diyakini memiliki peranan penting dalam peningkatan peristiwa terjadinya risiko kardiovaskular (Katan *et al.*, 2014).

Darapladib sebagai inhibitor Lp-PLA<sub>2</sub> adalah sebuah penemuan baru, selektif, inhibitor oral aktif Lp-PLA<sub>2</sub> dan pengembangan klinis sebagai agen anti aterosklerotik yang potensial bila diberikan dalam kombinasi standar saat perawatan pengobatan pasien dengan sindrom



koroner akut atau penyakit jantung koroner (Mohler *et al.*, 2008; Serruys *et al.*, 2008). Pada penelitian ini, efek darapladib dalam mencegah progresivitas kejadian aterosklerosis akan dibuktikan dengan perbedaan ekspresi VEGF pada aorta tikus *Sprague-Dawley*.

Berdasarkan data yang disajikan dalam tabel 5.2, ekspresi VEGF pada tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 yang diberi darapladib (DMPD) 8 minggu menunjukkan rata-rata sebesar  $1105.97 \pm 184.09$ . Hal ini menunjukkan bahwa kelompok tikus model DMDP memiliki ekspresi VEGF yang lebih rendah dibandingkan dengan tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 (DM) 8 minggu yang memiliki rata-rata sebesar  $1123.90 \pm 184.39$ . Penurunan ekspresi VEGF ini memang tidak terlalu bermakna, namun penurunan ekspresi VEGF pada tikus kelompok DMDP 8 minggu ini diakibatkan karena pemberian darapladib yang dapat mencegah progresivitas kejadian aterosklerosis.

Menurut hasil penelitian oleh Heriansyah pada tahun 2016, didapatkan penurunan jumlah sel busa yang merupakan salah satu marker pro-aterosklerosis antara durasi pemberian darapladib 8 minggu dan 16 minggu menunjukkan hasil yang signifikan, namun tidak terdapat perbedaan jumlah sel busa yang signifikan. Selain itu, menurut studi trial yang dilakukan terhadap pasien dengan PJK, pemberian darapladib dosis 40mg, 80mg, dan 160mg selama 4 dan 16 minggu memperlihatkan penghambatan enzim Lp-PLA<sub>2</sub> dengan karakteristik *dose-dependent*. Sehingga untuk mendapatkan efek darapladib yang semakin baik maka dilakukan peningkatan dosis.

Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini dengan hewan coba *Sprague-Dawley* model DM tipe 2. Pemberian darapladib menunjukkan penurunan rata-rata ekspresi VEGF pada serial waktu 8 minggu namun penurunan yang terjadi tidak terlalu bermakna. Hal ini mungkin saja dikarenakan ada jalur lain pada mekanisme penghambatan Lp-PLA<sub>2</sub> selain melalui mediasi VEGF ataupun karena dosis yang digunakan dalam penelitian ini hanya menggunakan satu dosis yaitu 20 mg/kg/hari.

Selain pemberian darapladib, faktor lain yang turut berperan terhadap ekspresi VEGF pada kelompok DM dengan pemberian darapladib antara lain adalah berat badan hewan coba dan asupan diet tinggi lemak. Dapat dilihat pada grafik 5.1, rata-rata intake pakan HFD pada tikus kelompok ini berada antara 23,7-24,6 gram pada bulan pertama dan kedua perlakuan. Asupan pakan kelompok ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan asupan pakan kelompok diabetes melitus tipe 2 selama 8 minggu. Jumlah asupan tersebut turut mempengaruhi peningkatan berat badan tikus pada kelompok ini. Bila dilihat pada grafik 5.2 maka akan kita ketahui bahwa berat badan pada tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 yang diberi darapladib 8 minggu mengalami peningkatan yang sangat signifikan sebesar 192,2 gram dibandingkan dengan berat badan awalnya.

### **6.3.2 Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada Tikus Kelompok Diabetes Melitus Tipe 2 yang diberi Darapladib selama 16 Minggu**

Darapladib merupakan obat baru yang bekerja dengan menghambat aktivitas enzim Lp-PLA<sub>2</sub> secara langsung. Penghambatan aktivitas enzim Lp-PLA<sub>2</sub> terjadi di plasma dan juga di plak aterosklerosis. Darapladib juga menurunkan ekspresi dari gen inflamasi dalam limfosit T dan makrofag (Stee, *et al.*, 2013). Pada penelitian ini, efek darapladib dalam mencegah progresivitas kejadian aterosklerosis dan akan dibuktikan dengan penurunan ekspresi VEGF pada aorta tikus model diabetes melitus tipe 2.

Berdasarkan hasil data pada tabel 5.2, rata-rata ekspresi VEGF dari tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 yang diberi darapladib (DMDP) selama 16 minggu menunjukkan angka sebesar  $1008.95 \pm 211.88$ . Hal ini menunjukkan bahwa kelompok tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberi darapladib 16 minggu memiliki ekspresi VEGF yang lebih rendah dibandingkan dengan tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 (DM) 16 minggu. Penurunan ekspresi VEGF pada tikus di kelompok ini diakibatkan karena pemberian darapladib dapat mencegah progresivitas kejadian aterosklerosis. Bahkan pada tikus kelompok DMDP 16 minggu, ekspresi VEGF nilainya lebih rendah dibandingkan dengan yang dimiliki oleh kelompok normal 16 minggu. Hal ini bisa jadi disebabkan oleh karena pemberian darapladib selama 16 minggu lebih efektif dari pada pemberian darapladib selama 8 minggu.

Penurunan ekspresi VEGF pada kelompok ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan. Beberapa studi telah dilakukan untuk mengevaluasi efek pemberian darapladib terhadap penghambatan progresivitas aterosklerosis dengan berbagai variasi durasi penelitian. Pada studi yang dilakukan oleh Zhang pada tahun 2016 menggunakan hewan coba *Sprague-Dawley* jantan sebagai subjek penelitian, hewan coba diinduksi aterosklerosis dengan pemberian HFD selama 10 minggu lalu diberi darapladib dosis 25 mg/kg dan 50 mg/kg selama 2 minggu. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan peningkatan kadar NO secara signifikan sebagai substansi anti-aterosklerosis. Sedangkan marker pro-aterosklerosis berupa CRP, Lp-PLA<sub>2</sub>, dan aktivitas *Rho-kinase* mengalami penurunan. Selain itu penurunan juga terjadi pada profil lipid serum (kolesterol total, dan LDL-kolesterol) tikus.

Selain pemberian darapladib, faktor lain yang turut berperan terhadap ekspresi VEGF pada kelompok DM dengan pemberian darapladib antara lain adalah berat badan hewan coba dan asupan diet tinggi lemak. Dapat dilihat pada grafik 5.1, rata-rata intake pakan HFD pada tikus kelompok ini berada antara 22,4-24,4 gram walaupun mengalami naik dan turun dari awal perlakuan hingga 16 minggu akhir perlakuan. Jumlah asupan tersebut turut mempengaruhi pada peningkatan berat badan tikus pada kelompok ini. Bila dilihat pada grafik 5.2 maka akan kita ketahui bahwa berat badan pada tikus kelompok diabetes melitus tipe 2 yang diberi darapladib lalu dibedah pada usia 16 minggu mengalami peningkatan yang sangat signifikan sebesar 175,2 gram dibandingkan dengan berat badan awalnya. Selain dari jenis pakan yang diberikan, usia

juga merupakan faktor yang mempengaruhi terjadinya perubahan ekspresi VEGF pada kelompok tikus normal. Pada tabel 5.2, bisa kita ketahui bahwa kelompok DMDP 16 minggu memiliki ekspresi VEGF yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok DMDP 8 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama pemberian darapladib maka ekspresi VEGF akan semakin menurun.

Berdasarkan uji *One-way* ANOVA, didapatkan hasil yang tidak signifikan  $p = 0,375$  pada kelompok DMDP 16 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh darapladib terhadap penurunan ekspresi VEGF belum terlalu berpengaruh, namun sudah mengalami penurunan. Penurunan bisa saja disebabkan oleh mekanisme darapladib yang mampu menghambat pembentukan Lp-PLA<sub>2</sub> sehingga juga menghambat terjadinya angiogenesis melalui mediasi VEGF. Dapat disimpulkan bahwa hasil dari penelitian tentang pengaruh pemberian darapladib terhadap ekspresi VEGF pada aorta tikus *Sprague-Dawley* model aterosklerosis dengan diabetes melitus tipe 2 menunjukkan kesesuaian dengan hipotesis dan teori-teori yang digunakan sebagai dasar penelitian ini, namun belum menunjukkan hasil yang signifikan.

#### **6.4 Implikasi terhadap Bidang Kedokteran**

Darapladib sebagai penyekat enzim Lp-PLA<sub>2</sub> selektif dan reversible memiliki potensi sebagai inovasi terapi dalam penghambatan progresivitas aterosklerosis melalui mekanisme kerjanya yang menurunkan hidrolisis ox-LDL menjadi komponen pro-inflamatori dan pro-apoptotik seperti *LysoPC* dan *OxFA*. Kedua komponen bioaktif tersebut meningkatkan inflamasi, perluasan inti nekrotik hingga destabilisasi plak. Namun, efek pemberian

darapladib pada penderita diabetes melitus tipe 2 masih belum banyak dievaluasi.

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa pemberian darapladib belum dapat menurunkan ekspresi VEGF secara bermakna. Namun telah terjadi penurunan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol normal dan kelompok diabetes melitus tipe 2. Hal ini dapat memberikan kesimpulan bahwa darapladib memiliki pengaruh terhadap perubahan ekspresi VEGF namun masih sangat minimal. Sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efek pemberian darapladib terhadap penghambatan progresivitas aterosklerosis baik pada hewan coba maupun penelitian *clinical trial*.

#### **6.5 Keterbatasan Penelitian**

Terdapat faktor yang menjadi keterbatasan peneliti dalam melaksanakan penelitian mengenai efek darapladib terhadap ekspresi VEGF yaitu serial waktu yang digunakan dalam penelitian hanya dua serial waktu dan dosis darapladib yang digunakan hanya satu dosis sehingga tidak bisa menginterpretasikan pengaruh pemberian darapladib terhadap ekspresi VEGF jangka panjang.